

В. М. Драчук, И. И. Заморский, А. М. Горошко**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ
ТАУРИНА И МЕКСИДОЛА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ
ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК****Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский
государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина**

Таурин – серосодержащая аминокислота, которая играет важную роль в регулировании многих физиологических процессов в организме человека, обладая цитопротекторными, осморегулирующими, антиоксидантными, антиаритмическими, холеретическими свойствами.

Цель исследования – сравнительное изучение нефропротекторного потенциала таурина и мексидола при ишемически-реперфузионном остром повреждении почек.

Опыты проведены на 28 половозрелых нелинейных белых крысах массой 130–180 г. Активность процессов пероксидации в почках оценивали по показателям малонового диальдегида и окислительно-модифицированных белков, системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы, глутатионпероксидазы.

Применение препаратов привело к восстановлению мочеиспускания с соответствующим увеличением скорости клубочковой фильтрации, что способствовало предупреждению развития азотемии. Об улучшении ионорегулирующей функции почек при применении препаратов свидетельствует снижение концентрации ионов натрия в моче и усиление проксимального транспорта с увеличением дистального транспорта в группах обоих препаратов. Протекторное действие препаратов также подтверждается данными гистологического исследования.

Проанализировав результаты исследований, можно сделать вывод, что в целом нефропротекторная активность таурина соответствует эффективности референс-препарата мексидола, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения ренальных свойств таурина при остром повреждении почек различной этиологии.

Ключевые слова: нефропротекторное действие, таурин, мексидол, ишемия-реперфузия, острое повреждение почек.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) остается серьезной проблемой нефрологии с общим уровнем смертности пациентов в диапазоне 45–70% [1]. Ишемически-реперфузионное повреждение почек возникает в результате ограничения кровоснабжения и гипоксии органа с последующим восстановлением кровотока и повторной оксигенацией, что сопровождается повреждением нефроцитов вследствие инициации каскада воспалительных реакций, генерации активных форм кислорода, цитокинов, хемокинов, активации лейкоцитов, молекул адгезии с преимущественным поражением тубулярных эпителиальных и сосудистых эндотелиальных клеток [2]. Развитие оксидативного стресса считается одним из основных патофизиологических механизмов возникновения и дисфункции почек при ишемии-реперфузии (И/Р) [3].

Таурин – серосодержащая аминокислота, играющая важную роль в регулировании многих физиологических процессов в организме человека. Она считается одним из основных осморегуляторов клетки за счет влияния на процессы транспорта ионов натрия и хлора, выступает регулятором содержания внутриклеточного кальция, является мембранным протектором. Таурин обладает свойствами детоксиканта и антиоксиданта, воздействуя как на неферментативное звено антиоксидантной защиты (повышает содержание восстановленной формы глутатиона и витамина Е), так и на ферментативное – стимулирует активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [4]. Кроме того, таурин поддерживает уровень pH в митохондриях, обеспечивая ресинтез АТФ, участвует в широком спектре физиологических процессов [5, 6]: конъюгации желчных кислот, предупреждая холестаз; стабилизации фоторецептор-

ных клеток сетчатки глаза, обеспечивая адаптацию фоторецепторов к действию света. Таурин обладает выраженными противовоспалительными свойствами, благодаря реакции с хлорноватистой кислотой и образованию продукта – хлорамина таурина [7, 8]; проявляет противоритмическое и инотропное действие, является нейромодулятором центральной нервной системы [9]. Приведенный широкий спектр биологической активности является обоснованием для исследования нефропротекторного потенциала таурина при ОПП вследствие И/Р.

В качестве референс-препарата был выбран известный препарат мексидол – мощный ингибитор свободнорадикальных процессов, обладающий выраженным антиоксидантным, мембранопротекторным, антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат применяется при кислородно-зависимых патологических состояниях (шок, гипоксия, ишемия, нарушение мозгового кровообращения), улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию, оказывает гиполипидемическое действие, уменьшая содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. В условиях гипоксии вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, обеспечивает активацию энергосинтезирующей функции митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [10].

Цель исследования – изучение нефропротекторного действия таурина в сравнении с мексидолом при ишемически-реперфузионном остром повреждении почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 28 половозрелых нелинейных белых крысах массой 130–180 г. Животные были разделены на 4 группы ($n = 7$): I группа – контроль (псевдооперированные животные), II группа – моделирование И/Р, животным III группы в течение трех дней до моделирования И/Р вводили таурин в дозе 100 мг/кг (Sigma, США), в IV группе – мексидол в дозе 100 мг/кг («Фармасофт», Россия). Ишемию моде-

лировали, соблюдая условия асептики, под общей анестезией (этамивал-натрий, 40 мг/кг) выполняли срединную лапаротомию, выделяли каждую почку, накладывая на почечную ножку зажим с целью пережима артерии, вены и мочеточника сроком на 60 мин с последующей герметизацией брюшной полости. После удаления зажима брюшную полость послойно ушивали с последующей 24-часовой реперфузией и оценкой состояния почек.

Функциональное состояние почек крыс оценивали через 24 ч в условиях водной нагрузки (внутрижелудочное введение теплой питьевой воды (при температуре 37°C) в объеме 5% от массы тела) по показателям диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), концентрации и экскреции белка, ионов натрия и калия с мочой [5]. Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в моче определяли по реакции с L-γ-глутамил-п-нитроанилида [11] с помощью стандартного набора реактивов ЗАО «Реагент» и выражали в ммоль / (ч × л). Для определения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в ткани почки гомогенизировали в 0,1 М фосфатном буфере (1:10) при температуре 4°C, гомогенаты подвергали центрифугированию. Под влиянием СДГ сукцинат восстанавливает феррицианид калия, количество которого пропорционально активности фермента [12]. Активность СДГ выражали в нмоль сукцината / (мин × мг белка).

Активность процессов перекисидации в почках оценивали по показателям малонового диальдегида (МДА) и окислительно-модифицированных белков (ОМБ), системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы (КТ), глутатионпероксидазы (ГП).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) и непараметрического U-критерия Манна-Уитни (при несоответствии нормальному распределению). Критический уровень достоверности был принят при $p < 0,05$. Все исследования проводили в соответствии с Директивой Европейского союза 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование И/Р ОПП в результате механического пережатия почечных ножек у животных привело к снижению диуреза на 84% и развитию азотемии: концентрация креатинина в плазме крови увеличилась в 2,6 раза по сравнению с группой псевдооперированных животных, что сопровождалось уменьшением СКФ в 3,1 раза (таблица 1). Применение таурина привело к восстановлению мочеобразования – диурез увеличился на

74,3%, с соответствующим увеличением СКФ в 2,1 раза, что способствовало предупреждению развития азотемии: концентрация креатинина в плазме крови уменьшилось в 1,7 раза. В группе мексидола наблюдалась подобная картина: профилактическое применение препарата привело к возрастанию диуреза на 64,3%, увеличению в 2 раза СКФ и, соответственно, к снижению концентрации креатинина в плазме крови в 1,6 раза по сравнению с показателями животных группы патологии.

Таблица 1. – Функциональное состояние почек крыс при применении таурина и мексидола на фоне развития ишемически-реперфузионного острого повреждения почек, $M \pm m$ ($n = 7$)

Показатель	Контроль	И/Р	И/Р+таурин	И/Р+мексидол
Диурез, мл	4,38±0,19	2,38±0,11 ^{##}	4,15±0,16 ^{**}	3,91±0,14 ^{**}
СКФ, мл/мин	532,71±47,29	173,08±9,90 ^{##}	372,08±24,99 ^{**}	342,47±12,66 ^{**}
Креатинин плазмы, мкмоль/л	63,21±6,05	165,37±9,23 ^{##}	96,59±2,41 ^{**}	101,65±4,35 ^{**}
Концентрация белка в моче, г/л	0,016±0,002	0,049±0,003 ^{##}	0,025±0,002 ^{**}	0,030±0,004 ^{**}
Концентрация Na ⁺ в моче, ммоль/л	0,52±0,03	2,57±0,07 ^{##}	0,86±0,08 ^{**}	1,06±0,03 ^{**}
Проксимальный транспорт Na ⁺ , ммоль/2 ч	7,13±0,61	2,70±0,20 ^{##}	5,18±0,51 ^{**}	4,92±0,29 ^{**}
Дистальный транспорт Na ⁺ , мкмоль/2 ч	527,56±34,45	346,14±29,29 ^{##}	525,66±38,43 ^{**}	512,84±29,91 ^{**}

Примечания: 1. Статистически значимые различия между данными групп: контроля – [#]($p < 0,05$), ^{##}($p < 0,01$); модельной патологии (И/Р) *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), 2. И/Р – ишемия-реперфузия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Развитие ишемии-реперфузии сопровождалось значительной протеинурией, что указывает на поражение клубочков нефрона у животных группы патологии – концентрация белка в моче увеличивалась в 3,1 раза по сравнению с группой псевдооперированных животных. Исследуемые препараты достоверно уменьшали концентрацию белка в моче в 2 раза при применении таурина, и в 1,6 раза – при введении мексидола, что свидетельствует об уменьшении степени повреждения нефроцитов.

О тяжелой степени повреждения канальцевого аппарата почек свидетельствовали показатели ионорегулирующей функции почек. По сравнению с псевдооперированными животными, у животных группы патологии концентрация ионов натрия в моче увеличилась в 4,9 раза, что указывает на повреждение и некроз эпителиоцитов. Исследуемые препараты в некоторой степени способствовали восстановлению процессов реабсорбции ионов натрия. Так,

концентрация ионов натрия в моче уменьшалась в 3 раза при применении таурина и в 2,4 раза – в группе мексидола. Анализ проксимального и дистального транспорта дает возможность оценить состояние канальцево-канальцевого баланса. В группе И/Р отмечалось снижение проксимального транспорта ионов натрия в 2,6 раза, дистального – в 1,5 раза, что свидетельствует о несостоятельности дистального отдела нефрона компенсировать потери ионов натрия. В группе леченных животных по сравнению с группой патологии наблюдалось усиление проксимального транспорта: в 1,9 раза в группе таурина, и в 1,8 раза – в группе мексидола с увеличением дистального транспорта в 1,5 раза в обеих группах. При этом применения таурина лучше повышало транспорт ионов натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона.

Состояние клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса в почках исследуемых животных является важ-

ным критерием интегральной оценки почечной функции. Так, у животных с И/Р ОПП клубочково-канальцевая связь характеризовалась положительной корреляцией между СКФ и проксимальным транспортом ионов натрия (таблица 2). Канальцево-канальцевая связь характеризовалась нарушением вследствие И/Р отрицательной корреляционной зависимости, при этом отсутствие компенсаторной активации дистального транспорта может быть обусловлено истощением вследствие ишемии-реперфузии энергообеспечения дистального отдела канальца [14].

В группах леченных таурином живот-

ных наблюдалось восстановление канальцево-канальцевого баланса, а клубочково-канальцевый баланс характеризовался достоверными корреляционными связями только между СКФ и транспортом ионов натрия в проксимальном отделе нефрона, что свидетельствовало о нарушении функционирования внутривнепочечных механизмов ауторегуляции и отсутствии компенсаторной активации дистального транспорта при применении исследованных препаратов (таблица 2). При этом использование таурина достоверно лучше нормализовало канальцево-канальцевый баланс, чем применение мексидола.

Таблица 2. – Влияние таурина и мексидола на состояние клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса при ишемически реперфузионном повреждении почек у крыс

Группа животных	СКФ ↔ T_pNa^+	СКФ ↔ T_dNa^+	$T_pNa^+ \leftrightarrow T_dNa^+$
Контроль	$r = 0,94, p < 0,01$	$r = 0,89, p < 0,01$	$r = -0,89, p < 0,05$
И/Р	$r = 0,89, p < 0,01$	$r = 0,35, p > 0,05$	$r = -0,71, p < 0,05$
И/Р + таурин	$r = 0,75, p < 0,05$	$r = 0,64, p > 0,05$	$r = -0,96, p < 0,01$
И/Р + мексидол	$r = 0,71, p < 0,05$	$r = 0,60, p > 0,05$	$r = -0,75, p < 0,05$

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, T_pNa^+ – проксимальный транспорт ионов натрия, T_dNa^+ – дистальный транспорт ионов натрия, r – коэффициент корреляции Спирмена, И/Р – ишемия-реперфузия почек.

Поскольку при И/Р отмечается значительная активация процессов перекисного окисления белков и липидов с последующим развитием оксидативного стресса – одного из важнейших патогенетических механизмов прогрессирования патологических изменений при реперфузии, была исследована антиоксидантная активность препаратов (таблица 3).

У животных группы патологии наблюдалось снижение активности ферментов антиоксидантной защиты в ткани почек: активность ГП уменьшалась в 1,9 раза, активность КТ снижалась на 25,8% по сравнению с показателями животных группы контроля. Применение таурина

привело к росту активности ГП в 1,4 раза, а после применения мексидола – в 1,6 раза. Активность КТ также имела тенденцию к восстановлению: на 19,3% при применении таурина и на 33,1% при использовании мексидола.

В то же время в почках животных с И/Р отмечалось повышение содержания МДА – конечного продукта ПОЛ в 1,7 раза, а применение исследуемых препаратов снижало содержание МДА: в 1,2 раза в группе таурина и в 1,4 раза в группе мексидола. При этом применение мексидола лучше, чем введение таурина, снижало содержание МДА и повышало активность ГП.

Таблица 3. – Влияние таурина и мексидола на прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках крыс с ишемически-реперфузионным острым повреждением почек ($M \pm m, n = 7$)

Показатель	Контроль	И/Р	И/Р+таурин	И/Р+мексидол
Содержание МДА, мкмоль/г	$40,36 \pm 2,83$	$70,18 \pm 2,16^{##}$	$57,32 \pm 2,58^{**}$	$49,01 \pm 1,39^{***}$
Содержание ОМБ, ед./г	$8,43 \pm 0,43$	$12,56 \pm 0,76^{##}$	$9,90 \pm 0,85$	$9,23 \pm 0,19^{**}$
Активность КТ, мкмоль/мин×мг	$7,13 \pm 0,35$	$5,29 \pm 0,23^{##}$	$6,31 \pm 0,56$	$7,04 \pm 0,37^{**}$
Активность ГП, нмоль/мин×мг	$217,65 \pm 9,75$	$114,41 \pm 9,53^{##}$	$154,03 \pm 8,48^{*}$	$188,07 \pm 9,46^{***}$

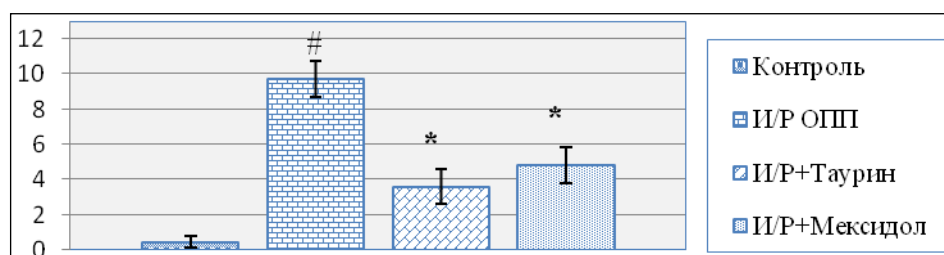
Примечания: 1. Статистически значимые различия между данными групп: контроля – $^{#}(p < 0,05)$, $^{##}(p < 0,01)$; модельной патологии – $^{*}(p < 0,05)$, $^{**}(p < 0,01)$; препаратов между собой – $^{\circ}(p < 0,05)$, 2. МДА – малоновый диальдегид, ОМБ – окислительно-модифицированные белки, КТ – каталаза, ГП – глутатионпероксидаза.

Известно, что окисление белковых молекул под действием активных форм кислорода приводит к необратимому повреждению мембранных структур, нарушению обменных и репаративных процессов и, как следствие, к гибели клеток. У животных группы патологии наблюдали достоверное увеличение содержания ОМБ в ткани почек в 1,5 раза. Антиоксидантный эффект исследуемых препаратов реализовался в снижении содержания ОМБ в 1,3 раза под влиянием таурина и в 1,4 раза – в группе мексидола.

Содержание внутриклеточного фер-

мента ГГТП в моче дает возможность оценить степень повреждения почек, а также цитопротекторную активность исследуемых препаратов [15].

У животных группы И/Р наблюдали увеличение активности фермента в 20,1 раза, что свидетельствует о разрушении эпителиоцитов клеток канальцев (рисунок 1). Таурин достоверно уменьшал активность ГГТП в 2,7 раза по сравнению с показателями нелеченных животных. Референс-препарат также достоверно снижал активность ГГТП в моче в 2 раза по сравнению с группой модельной патологии.

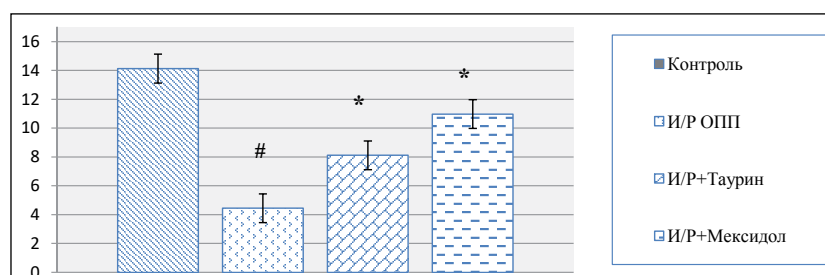


Примечания: 1. Статистически значимые различия между данными групп: контроля – # ($p < 0,05$), модельной патологии (И/Р) – * ($p < 0,05$); 2. И/Р – ишемия-реперфузия, ОПП – острое повреждение почек.

Рисунок 1. – Активность гамма-глутамилтранспептидазы в моче крыс с ишемически-реперфузионным острым повреждением почек при введении таурина и мексидола, нмоль сукцината/(мин×мг белка)

Важным фактором прогрессирования патологических изменений является нарушение энергообеспечения клеток. В условиях гипоксии СДГ обеспечивает компенсаторную функцию энергообеспечения для восстановления нормальной жизнедеятельности нефронов, поэтому исследование активности фермента является важным критерием оценки нефропротекторного действия исследуемых препаратов [16]. В группе живот-

ных с И/Р ОПП наблюдали значительное снижение активности фермента СДГ в 3,2 раза, что свидетельствовало о нарушении энергосинтезирующей функции митохондрий нефроцитов (рисунок 2). Применение таурина привело к увеличению активности фермента в 1,8 раза, мексидола – в 2,5 раза, что указывает на сохранение активности СДГ и подтверждает комплексное защитное влияние препаратов.



Примечания: 1. Статистически значимые различия между данными групп: контроля – # ($p < 0,05$), модельной патологии (И/Р) – * ($p < 0,05$); 2. И/Р – ишемия-реперфузия, ОПП – острое повреждение почек.

Рисунок 2. – Активность СДГ в гомогенате почек крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек при введении таурина и мексидола, нмоль сукцината/(мин×мг белка)

Проанализировав результаты исследований, можно сделать вывод о том, что нефропротекторная активность таурина в целом не уступает эффективности референс-препарата мексидола, а по некоторым показателям функционального состояния почек (транспорт ионов натрия в канальцах, канальцево-канальцевый баланс) превосходит действие мексидола, хотя уступает последнему по антиоксидантной активности. Это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения протекторных свойств таурина на различных моделях ОПП.

ВЫВОДЫ

1. Таурин и мексидол проявляют нефропротекторное действие при ишемически-реперфузионном остром повреждении почек.

2. По нефропротекторному потенциалу таурин при ишемически-реперфузионном остром повреждении почек превосходит действие мексидола, хотя уступает последнему по антиоксидантной активности.

SUMMARY

V. M. Drachuk, I. I. Zamorskii,
O. M. Goroshko

COMPARATIVE EVALUATION OF NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF TAURINE AND MEXIDOL IN ISCHEMICALLY REPERFUSIVE ACUTE KIDNEY INJURY

Taurine is a sulfur-containing amino acid which plays an important role in the regulation of many physiological processes in the human body and has cytoprotective, osmoregulatory, antioxidant, antiarrhythmic and choleretic effects.

The aim of the research is a comparative study of the nephroprotective potential of taurine and mexidol in conditions of ischemia-reperfusion AKI.

The research has been conducted on 28 mature non-linear white rats weighing 130–180 g. Peroxidation processes activity in kidneys has been evaluated by malone dialdehyde and oxidative modified protein levels and antioxidant defense system – by catalase and glutathione peroxidase activity.

The use of drugs has led to restoration of urination with appropriate increase of GFR which contributed to the prevention of

azotemia development. The decrease of sodium ion concentration in the urine and enhancement of proximal transport with the increase of distal transport in both drug groups testifies to a positive effect of the ion-regulatory kidney function. Protective effect of the drugs is also confirmed by histological examination.

Having analyzed the research results one may make a conclusion that in general the nephroprotective activity of taurine corresponds to the effectiveness of the referent drug mexidol which justifies the prospectivity for further study of renal effects of taurine in AKI of different ethiology.

Keywords: nephroprotective effect, taurine, mexidol, ischemia-reperfusion, acute kidney injury.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 28140 Україна, МПК (2006) А61К 31/4425. Застосування мексидолу як нефропротекторного засобу. Аракелян Н. Г., Штриголь С. Ю.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. u200708435; заявл. 23.07.2007; опубл. 26.11.2007, Бюл. № 19 – 4 с.

2. Role of ROS production and turnover in the antioxidant activity of taurine / K. Shimada [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 803. – P. 581–596.

3. Physiological role of taurine—from organism to organelle / I. H. Lambert [et al.] // ActaPhysiol (Oxf). – 2015. – Vol. 213 (1). – P. 191–212. DOI: 10.1111/apha.12365.

4. Marcinkiewicz, J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // Amino Acids. – 2014. – Vol. 46. – P. 7–20. DOI: 10.1007/s00726-012-1361-4.

5. Наточин, Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю. В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – С. 59.

6. Role of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Taurine-Deficiency-Mediated Apoptosis / J. J. Chian [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9(8). – P. 795. DOI: 10.3390/nu9080795.

7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. 2010. L 276. Vol. 53. – P. 33–80. DOI:10.3000/17252555.L_2010.276.eng.

8. Malek, M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treat-

ment / M. Malek, M. Nematbakhsh // J Renal Inj Prev. – 2015. – Vol. 4 (2). – P. 20–27. DOI:10.12861/jrip.2015.06.

9. Zamorskii, I. The Nephroprotective Effects of Taurine in Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis / I. I. Zamorskii, V. M. Drachuk, O. M. Goroshko // Biophysics, 2016. – Vol. 61. – No. 6. – P. 1036–1038.

10. Остапів, Р. Д. Вплив таурину на фізіологічні показники щурів / Р. Д. Остапів, О. С. Кисців, В. В. Манько // Вісник Львів. ун-ту. Сер.біол. – 2015. – № 69. – С. 247–255.

11. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М., 2009. – С. 880.

12. Методы биохимических исследований / под. ред. М. И. Прохоровой. – Л., 1982. – С. 272.

13. David, P. Basile. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury / P. David Basile, C. Mervin Yoder // Cardiovasc. Hematol. Disord Drug Targets. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 3–14.

14. Білоокий, О. В. Стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу при експериментальному перитоніті / О. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий,

В. В. Білоокий // Галицький лікарський вісник. – 2015. – № 2 (2). – С. 8–11.

15. Лобода, А. Н. Содержание g-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови и моче у новорожденных как показатель нарушения функции почек вследствие асфиксии / А. Н. Лобода, В. Э. Маркевич // Современные технологии в медицине. – 2014. – № 6 (4). – С. 102–107.

16. Заднипрятый, И. В. Применение антигипоксантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиций ее морфо-функциональных особенностей (обзор литературы) / И. В. Заднипрятый, Т. П. Сатаева // Журнал клін. та експер. мед. досл. – 2013. – № 1 (1). – С. 13–21.

Адрес для корреспонденции:

58018, Украина,
г. Черновцы, ул. Ровенская, 7/53,
Высшее государственное
учебное заведение Украины
«Буковинский государственный
медицинский университет»,
моб. +380663978774,
e-mail: vira.drachuck2017@ymail.com,
Драчук В.М.

Поступила 20.04.2018 г.